

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mildronate 500 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 500 mg meldoniumdihydrat (tilsvarende 401,14 mg meldonium).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Hard kapsel (23,3 mm lang), med en hvit kropp og hette.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Adjuvant behandling av mild, kronisk hjerteinsuffisiens hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Den vanlige, daglige dosen er 500-1000 mg (1–2 kapsler) med meldoniumdihydrat. Den daglige dosen på 1000 mg kan deles opp i to enkeltdoser. Den maksimale daglige dosen er 1000 mg. Behandlingens varighet varierer fra 4 til 6 uker.

Eldre

Ingen spesielle anbefalinger for bruk i denne aldersgruppen. Eldre pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon kan trenge lavere doser (se pkt. 4.4).

Pasienter med lever- og/eller nyresykdommer

Ettersom legemidlet elimineres via nyrene, bør dosene reduseres hos pasienter med nyresykdom og hos pasienter med leversykdom (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

På grunn av manglende data om sikkerhet og effekt anbefales ikke legemidlet til bruk hos barn.

Administrasjonsmåte

Til peroral administrering. Kapslene skal svelges hele sammen med vann.

Det anbefales å ta meldonium om morgenen på grunn av den mulige stimulerende effekten.

For å unngå gastrointestinale forstyrrelser kan legemidlet tas sammen med mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med kroniske lever- og nyresykdommer skal bruke dette legemidlet med forsiktighet, ettersom ingen studier er utført for å finne ut om effektene hos pasienter med økt risiko.

Pediatrisk populasjon

Ingen kliniske data er tilgjengelig om sikkerheten til meldonium ved bruk hos barn. Derfor anbefales legemidlet ikke til bruk hos barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

- Meldonium kan brukes sammen med andre kardiovaskulære legemidler: antianginale legemidler, antikoagulanter, arytmiika og diuretika, hjerteglykosider og lignende.
- Meldonium kan intensivere virkningen til flere kardiovaskulære legemidler som glyseryltrinitrat, nifedipin, beta-adrenoblokkere, hypotensive midler og perifere vasodilatorer. Dette skal hensyntas når disse legemidlene brukes samtidig. Det kan være nødvendig å redusere dosene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ingen kliniske data er tilgjengelig om legemidlets sikkerhet under graviditet. For å unngå uønsket virkning i organismen hos mor og foster, anbefales ikke meldonium under graviditet.

Amming

Det er ukjent om meldonium/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med meldonium skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data på effekten av meldonium på fertilitet hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ingen kjente tilfeller av uønsket effekt av meldonium på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningenes hyppighet er presentert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke fastslås ut fra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Ikke kjent: eosinofili.

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: allergiske reaksjoner (rødming, utslett, kløe, hevelse).

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine.

Ikke kjent: agitasjon.

Hjertesykdommer

Svært sjeldne: takykardi.

Karsykdommer

Svært sjeldne: hypotensjon.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: fordøyelsesbesvær (mageubehag, kvalme, oppkast, bitter smak i munnen).

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ikke kjent: generell svakhet.

Den ledende og samtidige sykdommer kan gi andre bivirkninger (proteinuri, sylindre i urinsediment, nedsatt leverfunksjon på grunn av uegnet kosthold, humørforandringer); forholdet mellom disse virkningene og bruk av meldonium er knapt mulig. Hyppigheten er ikke kjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen data om overdosering hos mennesker er tilgjengelig. Legemidlet har lav toksisitet og gir ingen bivirkninger som kan være farlige for pasientens helse. Hvis arteriestrykket avviker vesentlig fra det normale, skal arterieblodtrykksregulerende legemidler brukes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre hjertepreparater, ATC-kode: C01E B22

Meldonium er en strukturell analog til en forgjenger til karnitin – gamma-butyrobetain (GBB), som har ett karbonatom som erstattes av ett nitrogenatom.

Meldonium hemmer aktiviteten til butyrobetainhydroksylase, og forårsaker en reduksjon i karnitinbiosyntese og transport av langkjedete fettsyrer gjennom cellemembraner. Det hindrer oppbygging av metabolittene til langkjedete fettsyrer – Acyl-CoA og Acyl-karnitin – i celler, og reduserer dermed uønskede effekter av disse. Ved tilstander med iskemi aktiverer meldonium den anaerobe glykolysen og stimulerer ATP-produksjon og -transport, og gjenoppretter balansen mellom oksygenforsyning og -forbruk.

En forbigående nedgang i innholdet av fettsyrer skjer i celler hos friske organismer ved en økt belastning som følge av intensivt energiforbruk. Dette aktiverer metabolismen av fettsyrer, særlig syntesen av karnitin. Det er tydelig at biosyntesen til karnitin reguleres av konsentrasjonen av karnitin i plasma, og stress. Konsentrasjonen av karnitinforgjengere i cellene har imidlertid ingen påvirkning. Meldonium hemmer transformasjonen av GBB til karnitin, og reduserer dermed konsentrasjonen av det i blodet. På den måten aktiveres syntesen av karnitinforgjengere, dvs. GBB. Biosyntesen til karnitin gjenopptas, og konsentrasjonen av fettsyrer i cellene blir normal etter som konsentrasjonen av meldonium reduseres. Cellene oppløses regelmessig på denne måten, og stimuleres til å overleve når konsentrasjonen av fettsyrer er lav ved forhold med økt belastning, og når belastningen reduseres, gjenopprettes innholdet av fettsyrer raskt. Meldonium-«opplærte» celler overlever forhold med reell overbelastning, mens «uopplærte» celler dør under de samme forholdene.

Effekt på det kardiovaskulære systemet

Det er fastslått at meldonium øker blodstrømmen, venstre ventrikulært volum og minuttvolum, og nesten ikke påvirker venetrykk eller reduserer det. Disse bevisene viser den positive virkningen av meldonium på myokardiets kontraktabilitet.

Ved tilstander med iskemi reduserer meldonium den negative effekten av hypoksi på myokardet. Det ble fastslått at meldonium reduserer arealet av infarktmyokardium.

Legemidlet bidrar også til å forebygge arytmier som ventrikkelflimmer.

Kronisk hjertesvikt

Studien av behandlingseffekt med meldonium ved kronisk hjertesvikt forårsaket av koronar hjertesykdom (CHD), var basert på et stort antall kliniske studier. Dataene viser at legemidlet øker toleransen for fysisk anstrengelse og fysisk belastning hos pasienter med hjertesvikt. Legemidlets effekt i behandling av hjertesvikt av gjennomsnittlig alvorlighetsgrad (NYHA II funksjonsklasse) ble studert separat i Latvias og Tomsks kardiologiske institutter. Etter behandling med meldonium ble diagnosen hos 59–78 % av pasientene som hadde hjertesvikt med funksjonsklasse II, endret til en diagnose med funksjonsklasse I. Det ble fastslått at meldonium styrker den inotropiske myokardiefunksjonen og øker toleransen for fysisk arbeid, forbedrer pasientenes livskvalitet og ikke gir alvorlige bivirkninger. Det noteres imidlertid at meldonium kan gi moderat hypotensjon, allergiske hudreaksjoner, hodepine og brystubehag.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjons- og utskillelsedynamikken til meldonium ble studert av orale, i.p. og i.v. administreringer av et virkestoff som inneholder karbonradioaktiv isotop (^{14}C) hos forsøksdyr. Biotilgjengeligheten til legemidlet ved oral bruk utgjorde 78 %. Inntak av mat forsinket $T_{\max}$, men påvirket ikke $C_{\max}$ og AUC ved en enkelt peroral dose på 400 mg.

Distribusjon

Meldoniumkonsentrasjonen i blodplasma når maksimumsnivå ($C_{\max}$) innen 1 til 2 timer etter administrering. Det ble fastslått at det observerte $C_{\max}$ og området under kurven for tid-konsentrasjon (AUC) for meldonium øker proporsjonalt med dosen.

Biotransformasjon

Eksperimentelle studier har vist at meldonium gjennomgår biotransformasjoner i organismen til dyr. Legemidlet metaboliseres hovedsakelig i leveren. Ingen informasjon om metabolisering hos mennesker er publisert.

Eliminasjon

Utskillelse via nyrene spiller en stor rolle i eliminasjon av meldonium og dets metabolitter. To faser kan registreres på eliminasjonskurvene for radioaktive produkter, dvs. α -raske og β -langsomme faser, som trolig er relatert til at meldonium og dets metabolitter har ulike kinetikk. Etter oral administrering av legemidlet til kanin er eliminasjonshalveringstiden i α -fasen ($t_{1/2\alpha}$) 2,1 timer, og i β -fasen ($t_{1/2\beta}$) 21 timer, og etter i.v. administrering henholdsvis 0,7 og 14,8 timer. Etter i.v. administrering hos hund var $t_{1/2\alpha}$ 1,3 timer og $t_{1/2\beta}$ 14,3 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogent potensial og reproduksjonstoksisitet.

Studier som vurderer miljørisiko, har vist at meldonium kan utgjøre en risiko for vannmiljø.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Potetstivelse, tørket
Silikondioksid
Kalsiumstearat

Kapselskall

Titandioksid (E 171)
Gelatin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVdC/Alu-blister som inneholder 20 eller 60 harde kapsler.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Latvia
Telefon.: + 371 67083205
Faks: +371 67083505
E-post: grindeks@grindeks.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14654

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06. oktober 2023

10. OPPDATERINGSDATO

19.03.2024